

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-186309

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>A 61 K 7/28  
9/70

識別記号

庁内整理番号

7133-4C  
6742-4C

⑬公開 昭和61年(1986)8月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭発明の名称 口腔粘膜適用組成物

⑰特 願 昭60-27321

⑱出 願 昭60(1985)2月13日

⑲発明者	藤原	潤子	京都市伏見区醍醐上ノ山町21番地の4
⑲発明者	角本	宗敬	大津市堅田2丁目1番 A201号
⑲発明者	行松	慶二	大津市清風町9番8号
⑲発明者	中西	健也	大津市日吉台1丁目4番3号
⑲出願人	東洋紡績株式会社		大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

口腔粘膜適用組成物

## 2. 特許請求の範囲

層(I)および層(II)の少なくとも2層からなり、該層(I)がポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸およびその薬学的に許容される塩、無水マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体からなる群から選ばれた1種又は2種以上のポリマ成分、歯垢分解酵素、賦形剤および必要によりその他の添加剤を含み、かつ該ポリマ成分が該層(I)の全組成物に対して20~50重量%であり、該層(II)がポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸およびその薬学的に許容される塩、無水マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体からなる群から選ばれた1種又は2種以上のポリマ成分(A)とポリアクリル酸およびその薬学的に許容される塩からなる群から選ばれた1種又は2種以

上のポリマ成分(B)、歯垢分解酵素および必要により賦形剤、その他の添加剤を含み、かつポリマ成分(A)とポリマ成分(B)の重量比が70:30~95:5であることを特徴とする口腔粘膜適用組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は歯垢の分解並びに生成付着を抑制する作用を有する組成物に関し、さらに詳しくは、口腔内粘膜に容易に、且つ長時間接層し、デキストラナーゼ、ムタナーゼ等の歯垢分解酵素の唾液への溶出が長時間持続する為に、う蝕、歯肉炎、歯槽膿漏などの口腔内疾病の予防が効率的に行われる口腔粘膜適用組成物に関する。

(従来の技術)

従来、う蝕、歯肉炎、歯槽膿漏などの口腔内疾病を予防する為の検討は、ガムや歯磨等に於てなされてきた。

(発明が解決しようとする問題点)

しかし、ガム、歯磨ともに効力持続時間が短く、

さらに歯磨に於いては他成分による有効成分の失活等の問題があつて配合に制約があるという欠点を有している。

(問題点を解決するための手段)

本発明の目的は、従来う蝕、歯肉炎、歯槽膿漏などの口腔内疾病を予防する為の製品にみられる上記の欠点に鑑み、口腔内粘膜に接触し、飲食、会話などの通常の行動に際してもはがれず、異物感はなく、デキストラナーゼ、ムタナーゼ等の歯垢分解酵素の唾液への溶出が長時間持続する新しいタイプの口腔粘膜適用組成物を提供することにある。

本発明者等は、上記目的の製品を得る為に鋭意工夫した結果、デキストラナーゼ、ムタナーゼ等の歯垢分解酵素の溶出を中程度に遅延する層(I)と高度に遅延する層(II)の2層から成る製品で、その目的が達せられることを見出した。

すなわち本発明は、層(I)および層(II)の少なくとも2層からなり、該層(I)がポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸およ

マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体はその物理化学的性質に影響しない限り、他の1種以上のモノマーとの2元以上の共重合体、適当な架橋剤で架橋された架橋ポリマーもこの中に含まれる。物理化学的性質に影響しない為には、他のモノマーの共重合割合が30モル%以下であることが望ましい。こゝで薬学的に許容される塩とは、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などをいう。

層(II)に用いられる他のポリマー成分、ポリアクリル酸およびその薬学的に許容される塩の場合も、それぞれホモポリマー、他の1種以上のモノマーとの2元以上の共重合体、適当な架橋剤で架橋された架橋ポリマー等がこの中に含まれ、ホモポリマーの物理化学的性質に影響しない為には、共重合体である場合には、他のモノマーが30モル%以下の範囲で共重合されていることが好まれる。好適な例としてカーボボール934<sup>®</sup>、カーボボール940<sup>®</sup>、カーボボール941<sup>®</sup>等の市販品を使用

びその薬学的に許容される塩、無水マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体からなる群から選ばれた1種又は2種以上のポリマー成分、歯垢分解酵素、賦形剤および必要によりその他の添加剤を含み、かつ該ポリマー成分が該層(I)の全組成物に対して20~50重量%であり、該層(II)がポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸およびその薬学的に許容される塩、無水マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体からなる群から選ばれた1種又は2種以上のポリマー成分(A)とポリアクリル酸およびその薬学的に許容される塩からなる群から選ばれた1種又は2種以上のポリマー成分(B)、歯垢分解酵素および必要により賦形剤、その他の添加剤を含み、かつポリマー成分(A)とポリマー成分(B)の重量比が70:30~95:5であることを特徴とする口腔粘膜適用組成物である。

上記層(I)、(II)に用いられるポリマー成分、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸及びその薬学的に許容される塩、無水

することができる。

本発明で使用する歯垢分解酵素とは歯垢の分解並びに生成付着を抑制する能力を有する酵素のことであり、例えばデキストラナーゼ、ムタナーゼ等が挙げられる。歯垢分解酵素は層(I)又は層(II)の全組成物1g当たり200~10万酵素単位配合するのが合理的である。

本発明で使用する賦形剤としては、デンプン、結晶セルロース、デキストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、無水リン酸カルシウム等がある。

本発明で提供される口腔粘膜適用組成物の製造は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸及びその薬学的に許容される塩、無水マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体からなる群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分および歯垢分解酵素および賦形剤、更には必要に応じ外観あるいは臭味を良くするため、滑沢剤、結合剤、矯味矯臭剤、着色剤の1種または2種以上とを十分に混合し、均一な混

合物を形成せしめ、これ等の適当量をパンチ、ダイスおよびプレスを用いて直接加圧成形する方法、あるいは適当な造粒工程を経て加圧成形する方法により層(I)を成形した後、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸及びその薬学的に許容される塩、無水マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体から成る群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分(A)とポリアクリル酸およびその薬学的に許容される塩から成る群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分(B)と歯垢分解酵素、更には必要に応じ滑沢剤、結合剤、賦形剤、矯味矯臭剤、着色剤の1種又は2種以上を均一に混合した混合物を層(I)の上にのせ、更に印加することにより容易に製造することができる。

本発明で提供される口腔粘膜適用組成物製造の他の方法として層(I)、(II)のそれぞれを構成する成分を別々に適当な溶媒溶液とした後、流延し、乾燥工程を経て薄膜上に成形し、適当な接着剤により貼り合わせるか、水その他の溶媒で湿らせて圧

ことがあるが、これは何ら支障にならない。

層(I)はポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸及びその薬学的に許容される塩、無水マレイン酸とメチルビニルエーテルの交互共重合体から成る群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分、歯垢分解酵素および賦形剤を必須の構成成分とするものであり、歯垢分解酵素の放出を中程度に遅延する作用は上記ポリマー成分によりもたらされる。この層の中には上記ポリマー成分と歯垢分解酵素と賦形剤の他、必要に応じてその他の添加物を含ませることができるが、薬物の溶出が適度に遅延される為には、上記ポリマー成分が層(I)中、全組成物の20重量%~50重量%であることが必要である。上記ポリマー成分が20重量%に満たない場合には歯垢分解酵素の溶出が速すぎ溶出を高度に遅延する層と組合せても溶出が長時間持続されず、また50重量%を超えると溶出が遅れる為に溶出を中程度遅延する層としての役割を果たし得ない。

一方、層(II)はポリビニルピロリドン、ポリビ

ニルアルコール、アルギン酸およびその薬学的に許容される塩から成る群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分(A)と、ポリアクリル酸およびその薬学的に許容される塩から成る群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分(B)、歯垢分解酵素の三成分を必須の構成成分とするものであり、歯垢分解酵素を高度に放出遅延する作用は、上記ポリマー成分(A)とポリマー成分(B)の組合せによりもたらされる。ポリマー成分(A)のみでは放出遅延作用が十分でなく、(B)成分のみでは放出遅延作用は十分示すが、膨潤性が強すぎる為に異物感が強い。この観点からポリマー成分(A)とポリマー成分(B)の重量比が70:30~95:5であることが必要である。また層(II)中には必要に応じて賦形剤、その他の添加物を加えることができるが、その効果を十分に発揮させる為には(A)、(B)、歯垢分解酵素以外の添加物は層(II)中全組成物の20重量%以下、特に10重量%以下であることが好ましい。また層(II)は粘着性を有する(A)、(B)両ポリマー成分の存在

層するか、熱を用いて圧着するか of the 方法で2層錠を得ることができる。

また必要に応じ用いられる滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス類などが挙げられ、結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、トラガント、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられ、賦形剤としてはデンプン、結晶セルロース、デキストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、無水リン酸カルシウム等が挙げられ、矯味矯臭剤としては、クエン酸、フマル酸、酒石酸、メントール、カンキツ香料等が挙げられる。

本発明では層(I)又は層(II)に殺菌剤、抗菌剤、防腐剤等が含まれていてもよい。

本発明の製品の適用は特に限定されるものではなく、歯茎、内側の頬の粘膜に層(II)側を貼付して行われる。本発明の製品の層(I)側も粘着性ポリマーの存在により粘膜に対する接着性を有するが、これを例えば歯茎の外側に層(II)側を接着させて適用した場合、層(I)側が頬粘膜に接着する

ニルアルコール、アルギン酸およびその薬学的に許容される塩から成る群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分(A)と、ポリアクリル酸およびその薬学的に許容される塩から成る群から選ばれた1種または2種以上のポリマー成分(B)、歯垢分解酵素の三成分を必須の構成成分とするものであり、歯垢分解酵素を高度に放出遅延する作用は、上記ポリマー成分(A)とポリマー成分(B)の組合せによりもたらされる。ポリマー成分(A)のみでは放出遅延作用が十分でなく、(B)成分のみでは放出遅延作用は十分示すが、膨潤性が強すぎる為に異物感が強い。この観点からポリマー成分(A)とポリマー成分(B)の重量比が70:30~95:5であることが必要である。また層(II)中には必要に応じて賦形剤、その他の添加物を加えることができるが、その効果を十分に発揮させる為には(A)、(B)、歯垢分解酵素以外の添加物は層(II)中全組成物の20重量%以下、特に10重量%以下であることが好ましい。また層(II)は粘着性を有する(A)、(B)両ポリマー成分の存在

により口腔粘膜に対する強い接着性を有している。  
(発明の効果)

上述したように、本発明は歯垢分解酵素の放出を中程度に遅延する層(I)および高度に遅延する層(II)の少なくとも2層から成る口腔粘膜適用組成物であつて、歯垢分解酵素の長時間に亘る放出を示し、口腔粘膜に容易に接着し、飲食、会話などの通常の行動に際しても容易にはがれず、全く異物感の無い新しいタイプの口腔粘膜適用組成物である。

本発明の製品の最大の特徴は、歯垢分解酵素の唾液への溶出速度が長時間に亘り持続することであり、歯垢分解酵素によるう蝕、歯肉炎、歯槽膿漏などの口腔内疾病の予防効率を大巾に改善できることが期待される点にある。

本発明の製品の第2の特徴は、口腔内粘膜に容易に接着し、その接着性が4~24時間にも亘り、持続することである。しかもこの接着性は飲酒、喫煙、喫茶、喫食、会話などの日常の口腔内運動に何ら影響されることが無い。

面に平行になる様に固定する。次いで、40℃の0.2 M酢酸緩衝液(pH 5.5) 100 mlをビーカーに入れ、攪拌を開始する。攪拌速度100 rpmとし40℃に試験液を保ちながら通時1回3 mlずつサンプリングを行い、サンプリングの都度、同量の0.2 M酢酸緩衝液(pH 5.5)を補充し、内容液は常時100 mlを保つ。採取サンプルはメンブランフィルター(孔径5 μ)でろ過した後、ろ液1 mlを検液とした。

デキストラナーゼの場合はデキストランを、ムタナーゼの場合は、ムタンの懸濁液に高単位のデキストラン分解酵素(市販品)を加え、40℃でムタン中のα-1,6-グルコシド結合を切断させたムタンを0.2 M酢酸緩衝液に0.5 %になるよう溶解または懸濁させた。

この液1 mlと検液を40℃で10分間反応させた後、遊離した還元糖をソモギー・ネルソン法で定盤し理論値を100 %として溶出率を求めた。

#### 実施例 1.

##### (I) 層

本発明の製品の第3の特徴は、成形品が口中で唾液により膨潤し、極めて柔軟になる為に異物感がほとんど無いことである。

本発明の製品の第4の特徴は、歯垢分解酵素の溶出を中程度に遅延する層(I)及び/または高度に遅延する層(II)中の組成を変えることにより、接着性、持続性の調節を任意に行えること、及び層(I)と層(II)の量比を調節することにより歯垢分解酵素の作用に応じた最適の溶出性能を任意に得ることができる点にある。

#### (実施例)

以下、実施例により本発明を詳述するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。実施例中、単に部あるいは多とあるのは重量部あるいは重量%を示す。

#### 試験方法 1. 歯垢分解酵素の溶出試験

実施例1に示す方法と同様に調製したトラックフィールド型錠剤の第II層側を水で微かに濡したのち100 mlのビーカーの底より3 cmの壁面に錠剤の中心が位置するように押し付けて、短径が水

ポリビニルピロリドン(分子量4万)	28.65%
d-マンニトール	66.85%
デキストラナーゼ(50万単位/g)	3%
バニラパウダー	1%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
食用赤色3号	0.002%

上記組成を均一に混合した後、打錠し、(I)層を形成した。

##### (II) 層

ポリアクリル酸	6.69%
ポリビニルピロリドン(分子量36万)	88.82%
デキストラナーゼ(50万単位/g)	3%
バニラパウダー	1%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

上記(II)層組成を均一に混合した後、上記(I)層の上に載せ、打錠して重量70 mg、厚さ1.75 mm、長径8.8 mm、短径4.4 mmのトラックフィールド型の2層錠を得た。

得られた製品を用い試験方法1に従って溶出試験を行った。その結果を第1図に示す。

## 実施例 2.

## (I) 層

ポリビニルピロリドン(分子量4万)	29.25%
d-マンニトール	68.25%
ムタナーゼ(10万単位/g)	1%
バニラパウダー	1%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
食用赤色3号	0.02%

## (II) 層

ポリアクリル酸	6.83%
ポリビニルピロリドン(分子量36万)	90.68%
ムタナーゼ(10万単位/g)	1%
バニラパウダー	1%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

実施例 1 と同様の 2 層錠を得た。

得られた製品を用い試験方法 1 に従って溶出試験を行った。その結果を第 2 図に示す。

比較例 1. 本発明の (I) 層のみより成る単層錠

ポリビニルピロリドン(分子量4万)	29%
d-マンニトール	68.5%

バニラパウダー	1%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
デキストラナーゼ(100万単位/g)	1%

上記組成を均一に混合した後、打錠し重量 70 ㎎、厚さ 1.75 ㎜、長径 8.8 ㎜、短径 4.4 ㎜のトラックフィールド型の単層錠を得た。

得られた製品を用い試験方法 1 に準じて溶出試験を行った。その結果を第 1 図に示す。

## 実施例 3.

実施例 1、2 の 2 層錠製剤を 1 種につき 2 人づつの被検者に対し異物感及び接膚性の評価を行ったが、いずれも 8 時間以上の接膚性を示し、異物感を訴える被検者はなかった。

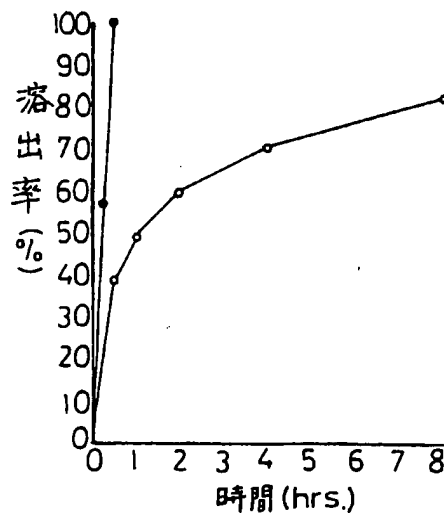
## 4. 図面の簡単な説明

第 1 図はデキストラナーゼを含有する実施例 1 および比較例 1 の製品の溶出試験結果を示す。

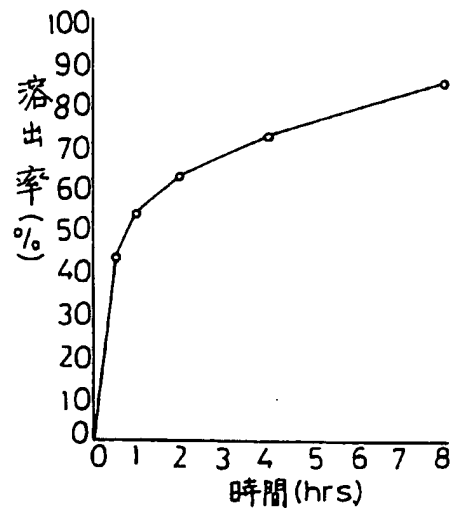
第 1 図において—○—は実施例 1、—●—は比較例 1 を示す。

第 2 図はムタナーゼを含有する実施例 2 の製品の溶出試験結果を示す。

第 1 図



第 2 図



DERWENT-ACC-NO: 1986-260169

DERWENT-WEEK: 198640

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Compsn. for treating inflammation of oral  
mucous membrane - includes layer of 1 or more of PVA,  
PVP,  
alginic acid and maleic anhydride!-methyl  
vinyl! ether!  
copolymer and enzyme etc.

PATENT-ASSIGNEE: TOYOBO KK[TOYM]

PRIORITY-DATA: 1985JP-0027321 (February 13, 1985)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES MAIN-IPC		
JP 61186309 A	August 20, 1986	N/A
005 N/A		

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 61186309A	N/A	1985JP-0027321
February 13, 1985		

INT-CL (IPC): A61K007/28, A61K009/70

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 61186309A

BASIC-ABSTRACT:

Compsn. comprises a layer (I) and a layer (II). Layer (I) comprises (a) one or more polymer components of polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, alginic acid and its pharmaceutically acceptable salts, and a copolymer of maleic anhydride and methylvinyl ether, (b) an enzyme for tooth dirt, (c) a forming (sic) material, and (d) opt. other additives. The polymer components are 20-50 wt.% of total comps. of (I).

Layer (II) comprises (A) one or more of polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, alginic acid and its pharmaceutically acceptable salts, and a copolymer of maleic anhydride and methylvinylether, (B) one or more polymers of polyacrylic acid and its pharmaceutically acceptable salts, (C) an enzyme for tooth dirt, and (D) a forming (sic) material and other additives. The wt. ratio of (A) and (B) is 70:30-95:5.

The enzyme includes dextranase, mutanase, etc. (C) includes starch, crystalline cellulose, dextrin, lactose, mannitol, sorbitol, etc.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: COMPOSITION TREAT INFLAMMATION ORAL MUCOUS MEMBRANE LAYER MORE PVA

PVP ALGINIC ACID MALEIC POLYANHYDRIDE METHYL POLYVINYLPOLYETHER  
COPOLYMER ENZYME

DERWENT-CLASS: A96 B05 D16 D21

CPI-CODES: A04-D05; A04-F04; A04-F05; A04-F11; A10-E09B2; A12-V04B; B04-B02C3;  
B04-C02A1; B04-C02B2; B04-C02C; B04-C02D; B04-C03A; B04-C03B;  
B10-A07; B12-D07; B12-L04; D08-B08;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 \*01\*

Fragmentation Code

F011 F012 F423 H2 H211 H7 H713 H721 J5 J521  
L9 L941 M210 M212 M273 M281 M320 M423 M431 M510  
M521 M530 M540 M782 M903 M910 N134 P420 P923 R038  
V0 V743

Chemical Indexing M1 \*02\*

Fragmentation Code

H4 H401 H481 H7 H713 H721 M210 M212 M272 M281  
M320 M423 M431 M510 M520 M530 M540 M782 M903 M910  
N134 P420 P923 R038 V0 V743

Chemical Indexing M1 \*03\*

Fragmentation Code

J0 J011 J1 J111 M423 M431 M630 M782 M903 M910  
N134 P420 P923 R038 V0 V733

Chemical Indexing M1 \*04\*

Fragmentation Code

F012 F015 F112 H5 H581 H7 H713 H721 H8 J5  
J522 L9 L930 M210 M211 M212 M272 M280 M281 M282  
M320 M423 M431 M510 M520 M521 M530 M540 M782 M903  
N134 P420 P923 R038 V743

Chemical Indexing M1 \*05\*

Fragmentation Code

M423 M431 M782 M903 N134 P420 P923 R038 V802 V815

Chemical Indexing M1 \*06\*

Fragmentation Code

M423 M431 M782 M903 M910 N134 P420 P923 R038 V0  
V723

Chemical Indexing M1 \*07\*

Fragmentation Code

M423 M431 M782 M903 M910 N134 P420 P923 R038 V0  
V711

Chemical Indexing M1 \*08\*

Fragmentation Code

M423 M431 M782 M903 M910 N134 P420 P923 R038 V0  
V722

Chemical Indexing M1 \*11\*

Fragmentation Code

H7 H714 H721 J0 J011 J1 J171 M210 M212 M262  
M281 M320 M423 M431 M510 M520 M530 M540 M630 M782  
M903 M910 N134 P420 P923 R038 V0 V742

Chemical Indexing M2 \*09\*

Fragmentation Code

F012 F013 F014 F015 F016 F123 H4 H405 H423 H484  
H5 H521 H8 J4 J471 K0 L8 L814 L815 L822  
L831 M280 M311 M315 M321 M332 M342 M344 M349 M373  
M381 M391 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903  
M910 N134 P420 P923 R038

Chemical Indexing M2 \*10\*

Fragmentation Code

H4 H405 H484 H8 K0 L8 L814 L816 L821 L833  
M280 M315 M321 M332 M344 M383 M391 M416 M431 M620  
M782 M903 M910 N134 P420 P923 R038

Chemical Indexing M6 \*12\*

Fragmentation Code

M903 P420 P923 R038 R111 R150 R280



UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0032U; 0241U ; 0290U ; 1842U ;  
1845U ; 1849U  
; 1852U ; 1856U ; 1863U ; 1866U

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0038 0218 0231 0409 0880 0906 1417 1982 1989 2001 2007  
2008 2585  
2761 2766

Multipunch Codes: 014 034 04- 040 074 075 076 091 093 101 104 105 106  
155 157  
231 24- 244 245 252 253 259 27& 525 575 583 589 645 688 722 728

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1986-112377